

**DIE ADRENERGEN REZEPTOREN
DES RATTENUTERUS
UND IHRE BEEINFLUSSUNG
DURCH WEIBLICHE SEXUALHORMONE**

Monika Obländer

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0097

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

DIE ADRENERGEN REZEPTOREN DES RATTENUTERUS

UND IHRE BEEINFLUSSUNG

DURCH WEIBLICHE SEXUALHORMONE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Monika Obländer

aus München

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Felix

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. M. Kiese

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.7.1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) E I N L E I T U N G	3
B) V O R U N T E R S U C H U N G E N	5
C) M E T H O D I K	9
I. Operative Vorbehandlung	9
a) Narkose	9
b) Operation	9
II. Medikamentöse Vorbehandlung	11
III. Versuch	12
a) Präparation und Versuchs- vorbereitung	12
b) Beschreibung der Apparatur	12
c) Versuchsablauf	14
IV. Statistische Auswertung	16
V. Pharmaka	17
D) E R G E B N I S S E	18
I. Sympathomimetika	19
a) Adrenalin	19
b) Noradrenalin	22
c) Phenylephrin	25
d) Isoprenalin	27
e) Buphenin	30
II. Sympatholytika	34
a) Azapetin	34
b) Dihydroergotamin	37
c) Propranolol	40

	Seite
III. Kaliumionen	44
IV. Aktivatoren und Hemmer der Adenyl- zyklase und Phosphodiesterase	46
a) Methylxanthine: Coffein	46
b) Imidazole: Naphazolin	49
c) Insulin	52
E) D I S K U S S I O N	55
I. Sympathomimetika	58
II. Sympatholytika	60
III. Kaliumionen	61
IV. Aktivatoren und Hemmer der Adenyl- zyklase und Phosphodiesterase	62
F) Z U S A M M E N F A S S U N G	65
G) L I T E R A T U R	67

A) EINLEITUNG

1948 veröffentlichte Ahlquist seine "Studie über adrenerge Rezeptoren". Seine Erkenntnisse, daß es nämlich in den Effektorzellen des sympathischen Nervensystems zwei Typen von Rezeptoren gäbe, die er auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkung als α - und β - Rezeptoren bezeichnete, haben sich schon lange durchgesetzt.

In den darauffolgenden Jahren wurden die verschiedensten Erfolgsorgane, z.B. auch der Uterus, auf ihren Gehalt an diesen beiden Rezeptoren geprüft. So steht nun schon lange fest, daß im menschlichen Uterus beide Rezeptorensorten enthalten sind.

Bei der Ratte aber sind die Verhältnisse anders gelagert. Es existieren zwar viele Arbeiten über dieses Thema, aber die einzelnen Autoren erhielten recht unterschiedliche Ergebnisse. Häufig fanden sie α - und β - Rezeptoren, aber Ahlquist selbst ordnete in der oben genannten Arbeit dem Rattenuterus hauptsächlich β - Rezeptoren zu. Levy und Tozzi (1963) postulierten für die Rattengebärmutter ebenfalls nur β - Rezeptoren.

Zusätzlich erschwert wird die Beantwortung dieser Frage noch durch die wechselnde Beeinflussung des Uterus durch Gestagene und Östrogene. Beide depolarisieren das Membranpotential der Uteruszelle, wenn auch auf verschiedene Art und Stärke und regen dadurch den Muskel zu Kontraktionen an. So gibt es Pharmaka, die in Abhängigkeit vom jeweiligen Stadium des Sexualzyklus an diesem Organ verschieden wirken.

Die vorliegende Untersuchung sollte mit Hilfe von vier Stoffgruppen (Sympathomimetika, Sympatholytika, Kaliumionen und Stoffe, die das Adenylzyklasesystem beeinflussen) und durch verschiedene hormonelle Vorbehandlung der Versuchstiere helfen, das Rezeptorenmuster des Rattenuterus aufzuzeigen.

B) VORUNTERSUCHUNGEN

Zu Anfang sei über die Probleme berichtet, mit denen wir vor Beginn der eigentlichen Versuche konfrontiert waren und die uns viel Zeit und Mühe kosteten.

Wir wollten, wie später noch dargelegt wird, zwei Gruppen von Versuchstieren bilden, die sich durch ihren Gehalt an weiblichen Geschlechtshormonen unterschieden. Die Ergebnisse in jeder Gruppe sollten aber untereinander vergleichbar sein. Deshalb versuchten wir, die Ratten je einer Gruppe auf einen einheitlichen Hormonspiegel zu bringen, der keinen Zyklusschwankungen mehr unterlag.

Der Brunstzyklus der Ratte dauert vier bis fünf Tage und läßt sich in vier Stadien gliedern:

Diöstrus	=	Ruhestadium
Proöstrus	=	Proliferationsstadium
Östrus	=	Brunst
Metöstrus	=	Rückbildungsstadium

Sie sind morphologisch gekennzeichnet durch Veränderungen am Vaginalepithel, die dem Funktionszustand des Ovars parallel laufen. Den Östrus erkennt man zum Beispiel an einem hochgeschichteten, verhornten Plattenepithel, dessen oberste kernlose Schichten abgestoßen werden. Man spricht vom Schollenstadium. Das vorherrschende Zyklusstadium kann also durch einen Vaginalabstrich und dessen mikroskopische Deutung bestimmt werden.

Unsere Versuche, das Zyklusstadium aus dem Vaginalsmear zu ermitteln, waren nicht erfolgreich, weil sie recht unregelmäßige Ergebnisse brachten. Romeis schreibt dazu: "Eine Berührung des Vestibulums mit der Öse ist zu vermeiden, da durch dessen unabhängig vom Ovarialzyklus verhornende Epithelien Täuschungen entstehen können." Auch andere Autoren (Farris und Griffith, 1962) weisen auf die Ungenauigkeiten hin, die bei dieser Methode häufig auftauchen.

Dann versuchten wir mit Östrogenpräparaten, die den Tieren parenteral gegeben wurden, den natürlichen Ablauf des Östruszyklus zu beeinflussen. Durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus kommt es aber bei Erhöhung des Blutöstrogenspiegels über die Hypophyse zu einer Prolaktinausschüttung. Dieses Hormon wirkt bei Ratten als luteotroper Faktor und steigert die Progesteronausschüttung aus dem corpus luteum. Bei dieser künstlichen Steigerung des Östrogens im Blut steigt also auch das Progesteron und es war uns wieder nicht möglich, den Ratten ein künstliches Zyklusstadium aufzuzwingen.

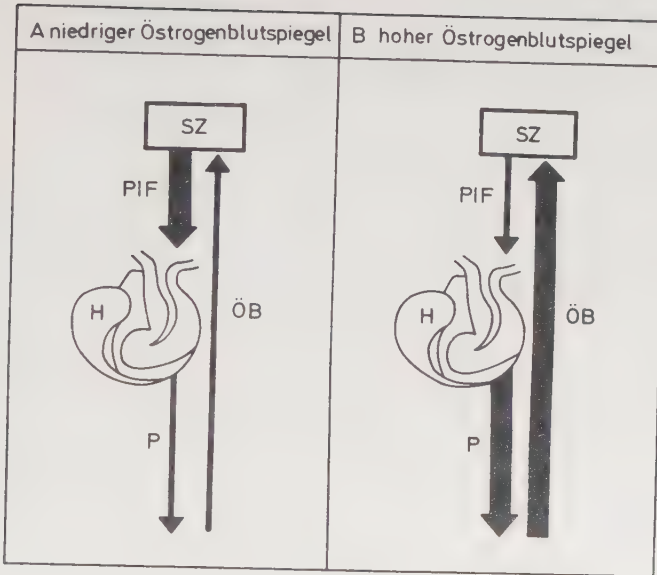


Abb. 1: Positiver Rückkopplungsmechanismus zwischen Prolaktin (LTH) und Östrogenen bei Ratten und Mäusen.

Zeichenerklärung:

SZ = Zentrum im Hypothalamus;

H = Hypophyse;

ÖB = Östrogenblutspiegel;

PIF = Prolaktinbremsfaktor;

P = Prolaktin

(aus: Plotz und Haller, Methodik der Steroidtoxikologie, Stuttgart 1970)

Eine brauchbare Ausgangssituation wird jedoch geschaffen, wenn man die Ovarien der Tiere (und damit auch die corpora lutea) entfernt. Es kann dann zu keiner erhöhten Progesteronausschüttung kommen.

Deshalb erschien uns die Ovariectomie und die nachfolgende Hormonbehandlung per injectionem als der sicherste Weg, die Versuchstiere auf einen einheitlichen Hormonspiegel zu bringen. Diese Methode wurde auch von einem Großteil der Autoren verwendet, die sich mit ähnlichen Themen beschäftigten.

C) M E T H O D I K

I. Operative Vorbehandlung

=====

a) Narkose

Wir verwendeten Nembutal - Injektionslösung (0,05 g/ml) von der Firma Abbott und injizierten 4 mg/100g Körpergewicht intraperitoneal. Nach wenigen Minuten trat im allgemeinen eine tiefe Narkose auf, die 30 bis 60 Minuten dauerte und dann in einen mehrstündigen Nachschlaf überging. Es zeigte sich aber, daß die Ansprechbarkeit der einzelnen Ratten auf das Mittel sehr unterschiedlich war. Wir hatten leider eine große Anzahl von Tieren (Schätzwert 15 %), die bei einer Dosis von 3 mg/100 g Körpergewicht bereits starben, während andere bei einer Dosis von 5 mg/100 g Körpergewicht nur leicht sediert waren.

b) Operation

Den betäubten Ratten wurde das Rückenfell abrasiert und zwar in einer Breite von ungefähr 5 cm, von knapp oberhalb des Rippenbogens bis wenige Zentimeter vom Schwanzansatz entfernt. Sie wurden mit vier Leukoplaststreifen an den Extremitäten in Bauchlage auf einen gut beleuchteten Tisch geklebt und die Rückenhaut mit Merfen abgerieben. In der Mittellinie des Rückens wurde vom Rippenbogen an ein drei bis vier Zentimeter langer Schnitt gelegt. Von hier aus nach beiden Richtungen seitlich gehend, wurde die Fascie durchtrennt und die Haut abgeschoben. Man sah nun die Wirbelsäule, die in eine dicke Muskelschicht gepackt ist. Seitlich davon ging diese in eine zwei bis drei Millimeter starke Muskelplatte über, die - dem ersten Schnitt parallel - an beiden Seiten ungefähr eineinhalb Zentimeter lang

durchtrennt wurde. Ein kürzerer Schnitt empfiehlt sich nicht, da dann das Ovar völlig blind aufgesucht werden muß und sich grobe, zerrende Handgriffe nicht vermeiden lassen.

Im nun sichtbaren Fett war das Uterushorn nicht schwer aufzufinden, an dessen Ende das Ovar als kirsch-kerngroßes, brombeerartiges Gebilde zu erkennen war. Die erste Ligatur wurde am oberen Teil des Uterushornes gelegt. Knapp daneben trennten wir die Gebärmutter Spitze ab, die dann hochgehalten wurde. Die zweite Ligatur erfolgte unterhalb des Ovars, wobei es sich zur Vermeidung einer Blutung als günstig erwiesen hat, das umliegende Fettgewebe noch mit zu unterbinden. Neben dieser Ligatur wurde dann nochmals durchtrennt und das Ovar entfernt. Mit wenigen Knoten wurde die Wunde vernäht und an der gegenüberliegenden Seite ebenso verfahren. Mit stärkerem Nahtmaterial wurde schließlich noch die Hautwunde verschlossen. Zum Schluß säuberten wir die Rückenpartie mit Merfen und sprühten Nobecutan-Spray (Bastian-Werk, München) darüber.

Die fertig operierten Tiere wurden in einen trockenen Käfig zwischen zwei dicke Zellstofflagen gelegt, um einer Unterkühlung vorzubeugen. Diese Decken wurden aus hygienischen Gründen nach dem Aufwachen wieder entfernt.

Es hat sich auch bei uns gezeigt (vergleiche: Farris und Griffith, 1962), daß eine sorgfältige Sterilisation überflüssig ist, da Ratten gegenüber postoperativen Infektionen wenig anfällig sind. Wir rieben die gewaschenen Instrumente nur mit Merfenlösung ab und von den mehreren hundert operierten Ratten starb nur eine einzige an einer Infektion.

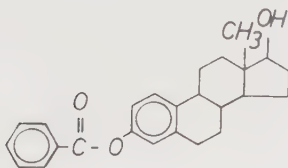
II. Medikamentöse Vorbehandlung

=====

Am achten Tag nach der Operation begann die Hormonbehandlung. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen unterteilt.

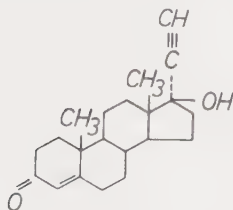
Gruppe A: Vorbehandlung nur mit Östrogen.

Die Tiere bekamen sieben Tage lang 5 µg Östradiolbenzoat pro die. Das verwendete Progynon B oleosum (Schering) enthielt 5 mg/ml in öliger Lösung und wurde von uns mit Sesamöl (DAB 6) verdünnt.



Östradiolbenzoat

Gruppe B: Vorbehandlung mit Östrogen und Gestagen. Die Tiere dieser Gruppe wurden drei Tage lang behandelt wie die der Gruppe A, anschließend erhielten sie vier Tage lang 2000 µg Ethisteron pro die. Dieses synthetische Progesteron ist in Lutocyclin von der Firma Ciba enthalten.



Ethisteron

Beide Medikamente wurden subcutan unter die Rückenhaut injiziert.

III. Versuch

=====

a) Präparation und Versuchsvorbereitung

Die Versuche wurden an weiblichen Albinoratten (Sprague - Dawley) von 160 g bis 260 g Gewicht (gewogen am Tage des Versuchs) durchgeführt.

Die Tiere wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion durch Genickschlag getötet. Dann eröffneten wir die Bauchhöhle. Von diesem Zeitpunkt an bis zum Versuchsende lag die Uterusmuskulatur ständig in einem Gefäß mit körperwarmer Tyrode oder wurde zumindest von 37°C warmer Tyrode beträufelt. Der Uterus wurde aufgesucht und die beiden Hörner entnommen. Die dazu nötigen Schnitte wurden einmal neben der - ehemals dem Ovar gegenüber liegenden - Ligatur gelegt und zum anderen Mal wenige Millimeter vom corpus uteri entfernt. Jedes der zwei Hörner wurde in zwei gleich lange Segmente geteilt, so daß eine Ratte das Material für vier Versuche lieferte. Diese Segmente waren im nicht kontrahierten Zustand ca. 1,5 bis 2 cm lang. Wir verzichteten auf ein spiraliges Aufschneiden des Gewebes, da wir dadurch keine verbesserten Ergebnisse erzielten. Die Tatsache ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Uterusmuskulatur mehrschichtig und scherengitterartig übereinander gelagert ist.

b) Beschreibung der Apparatur

Die Apparatur wurde von Felix für Versuche an isolierten Organen gebaut und ist so konstruiert, daß man vier Versuche gleichzeitig durchführen kann.

Wir befestigten die Segmente in den 20 ml fassenden Organbädern an zwei Haken. Der untere davon war starr,

der obere beweglich und an einen Hebel angeschlossen. Dadurch wurden isotonische Kontraktionen ausgebildet, das heißt der gesamte Muskelstreifen verkürzte sich bei gleichbleibender Belastung. Die Auslenkungen des Hebels wurden mit einem Photowiderstand elektromechanisch umgewandelt, mit Gleichstrommeßbrücken (Filbig KG, München) gemessen und von einem Direktschreiber aufgezeichnet.

Als Badflüssigkeit wurde Tyrodelösung mit einem Zusatz von 1 g Glucose pro Liter verwendet. Außerdem wurde die Lösung ständig mit Carbogen - Gas (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchperlt und von einem Thermostaten konstant auf $38^\circ C$ gehalten.

Tyrodelösung, Angaben in %:

NaCl	0,8	KCl	0,02
CaCl ₂	0,02	MgCl ₂	0,02
NaHCO ₃	0,1	NaH ₂ PO ₄	0,005

Es liegen mehrere Arbeiten mit dieser Apparatur vor (Schlemmer 1962, Hebeisen 1968, Schuster 1971, Reiser 1973), bei denen auch eine genaue Beschreibung nachzulesen ist. Zu beachten ist jedoch, daß der in obigen Arbeiten angegebene automatisch arbeitende Teil bei uns nicht verwendet wurde, sondern daß die getesteten Pharmaka in die obere Öffnung der Organbäder pipettiert wurden. Im Gegensatz zu den angeführten Arbeiten setzte sich die Apparatur, die bei uns verwendet wurde, nur aus zwei Teilen zusammen:

1. Der biologische Teil (Organbäder mit den Uterusstreifen)
 2. Der Direktschreiber von Schwarze, der das Schleifenkymographion ersetzt, und die Meßbrücken.
- (siehe Abb. 2)

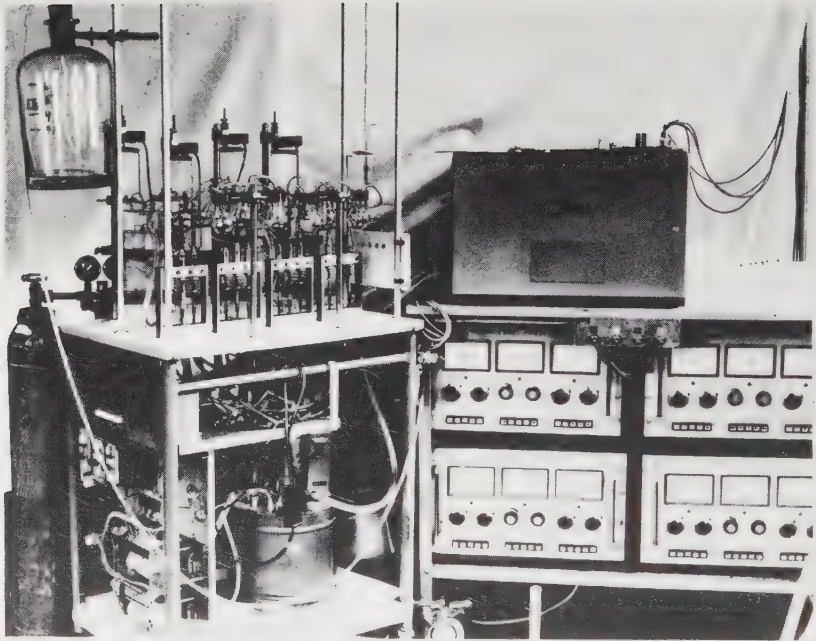


Abb. 2: Apparatur zur Messung der Kontraktionen isolierter Organe

c) Versuchsablauf

Wir befestigten die Uterusmuskelstreifen in den Organbädern und spülten mehrmals mit frischer, vorgewärmter Tyrodelösung. Bei Gruppe B (Östrogen- und Gestagenvorbehandlung) kam es innerhalb weniger Minuten zu kräftigen und gleichmäßigen Kontraktionen, die mehrere Stunden unvermindert anhielten.

Die Organe der Gruppe A (nur Östrogenvorbehandlung) waren nicht spontan aktiv. Nur in wenigen Ausnahmefällen zeichnete der Schreiber unregelmäßige und schwache Aktionen auf, die nach kurzer Zeit wieder verlöschten. Wir gaben deshalb in jedes Organbad 1/1000 I.E. Oxytocin. Das Oxytocin lag dann in den 20 ml fassenden Organbädern in einer Konzentration von $0,00005 \text{ I.E./ml} = 0,05 \text{ mU/ml}$ vor. Als Ausgangspräparat diente uns Syntocinon (Sandoz). 1 mU Oxytocin war diejenige Menge, bei der die dadurch ausgelösten Kontraktionen den Spontanaktionen der Gruppe B am ähnlichsten waren. Die volle Oxytocinwirkung trat nach fünf bis zehn Sekunden auf.

Nach einer Wartezeit von fünfzehn bis zwanzig Minuten, in der sich die Muskelaktionen stabilisieren konnten, wurde das in Tyrode gelöste Pharmakon einpipettiert. Wir begannen mit einer, in Vorversuchen ermittelten, gering wirkenden Dosis. Die nächst stärkere Dosis wurde erst zugegeben, wenn die hemmende oder anregende Wirkung auf dem Schreibstreifen deutlich sichtbar war und auf längere Zeit konstant blieb.

Während der Versuche wurde nicht gespült und die zugegebene Menge war, unter Berücksichtigung des Organbades von 20 ml, so berechnet, daß die angegebenen Konzentrationen gewahrt blieben.

Beispiel: (Konzentration in M/l)

gewünschte Konzentration des Pharmakons im Bad:	errechnete Menge, die zugegeben werden müßte:	de facto zugegebene Menge:
10^{-8}	0,02 ml von 10^{-5}	0,02 ml
10^{-7}	0,2 ml von 10^{-5}	0,18 ml
10^{-6}	0,02 ml von 10^{-3}	0,018ml
10^{-5}	0,2 ml von 10^{-3}	0,18 ml
10^{-4}	0,2 ml von 10^{-2}	0,18 ml

Die Anfangskonzentration (im Beispiel 10^{-8}) war von der in Vorversuchen ermittelten Wirkungsstärke des Pharmakons abhängig.

IV. Statistische Auswertung

=====

Der Papiervorschub betrug 3,75 mm/Min.

Vor der Zugabe des jeweiligen Testpharmakons kontrahierten sich die Uterusstreifen im Durchschnitt ein bis zwei Mal pro Minute spontan (bei Gruppe A nur nach Oxytocingabe!). Die absolute Länge der Streifen lag im völlig erschlafften Zustand zwischen 1,5 und 2 cm. Die Verkürzung bei maximaler Kontraktion betrug meistens 50 bis 60 % der Gesamtlänge.

Berechnet wurden:

a) Amplitude

b) Frequenz.

Die jeweils zu einem Pharmakon und zu einer Konzentrationsstärke gehörenden Kontraktionen eines Versuchs wurden vom Schreibstreifen in vergrößerten Absolutwerten (Millimeter) abgemessen und dann aus ihnen das arithmetische Mittel gezogen. Die Werte der verschiedenen Versuche wurden in einem Computer verarbeitet, dem dazu ein spezielles Programm eingegeben worden war. Die Daten der einzelnen Versuche wurden dadurch gemittelt und die erregende beziehungsweise hemmende Wirkung in Δ % ausgerechnet, wobei der Ausgangswert gleich 100 % gesetzt wurde. Ferner wurde noch der standard error (SE) errechnet.

Als Ausgangswert wurden die Kontraktionen vor der ersten Zugabe des Pharmakons bezeichnet. Da die Organe der Gruppe A nicht spontan aktiv waren und wir Oxytocin zugeben mußten, wurde der Ausgangswert dieser Gruppe also durch Oxytocin hervorgerufen.

V. Pharmaka

=====

Standen uns keine Reinsubstanzen zur Verfügung,
ist das verwendete Handelspräparat angegeben.

<u>Reinsubstanz</u>	<u>Handelspräparat</u>
Östradiolbenzoat	Progynon B oleosum, Schering
Ethisteron	Lutocyclin, Ciba
Oxytocin	Syntocinon, Sandoz
Adrenalin	Suprarenin (1 : 1000), Hoechst
Noradrenalin	Arterenol (1 : 1000), Hoechst
Phenylephrin	Neosynephrin - POS 10 %, Apotheker Bernhard und Buxmann
Isoprenalin	-----
Buphenin	-----
Azapetin	Ilidar, Roche
Dihydroergotamin	Dihydergot (1 mg/ml), Sandoz
Propranolol	-----
Kaliumionen	KCl pro analysi, Merck
Naphazolin	Privin, Ciba
Insulin	Actrapid (40 I.E./ml), Novo Industrie
Coffein-Na-salicyl.	-----

D) E R G E B N I S S E

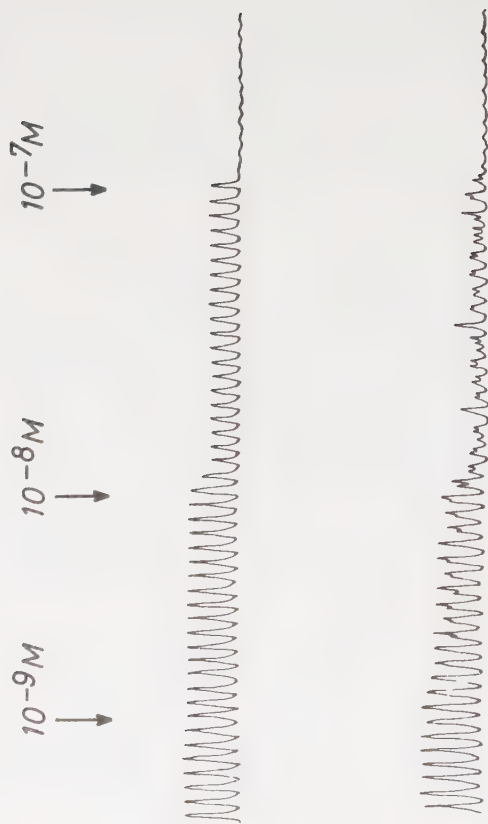


Abb. 3: Hemmende Wirkung des Adrenalins auf den isolierten, mit Östrogen und Gestagen vorbehandelten Rattenuterus (Gruppe B). - Originalkurve

- Bei allen Versuchen der Gruppe A wurde Oxytocin dazugegeben, auch wenn das Pharmakon erregend wirkte. In diesen Fällen führten wir meistens noch die gleichen Versuche ohne Oxytocin durch. Diese Ergebnisse sind im Text beschrieben, in Auswertung und graphischer Darstellung aber nicht berücksichtigt, da sie eine andere Ausgangssituation aufweisen.

- Die Konzentrationen sind in M/l angegeben und in den Abbildungen in logarithmischem Maßstab eingetragen.

- Die durchgezogenen Linien in den Zeichnungen stehen immer für die Amplitude, die unterbrochenen für die Frequenz.

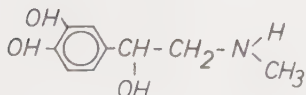
- Liegen die Kurven für Frequenz und Amplitude nahe beisammen, so überlagern sich die beiden standard errors. In solchen Fällen wurde der SE der Amplitudenkurve immer im richtigen Punkt eingezeichnet, derjenige der Frequenzkurve wurde knapp daneben parallel verschoben und ein kleiner Pfeil zeigt in Richtung auf den ursprünglichen Schnittpunkt.

I. Sympathomimetika

=====

Sämtliche Pharmaka dieser Gruppe wurden mit Ascorbinsäure (0,1 %) stabilisiert.

a) Adrenalin



1. Gruppe A:

(7 Versuche, mittleres Gewicht: 246,67 g)

Adrenalin hemmte Amplitude und Frequenz deutlich und unterdrückte die Kontraktionen bei 10^{-6} völlig. Bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde ein bei 10^{-8} und 10^{-7} unmittelbar nach der Adrenalinzugabe häufig auftauchender totaler Block, der kurze Zeit später in eine dauerhafte, gehemmte Reaktion überging.

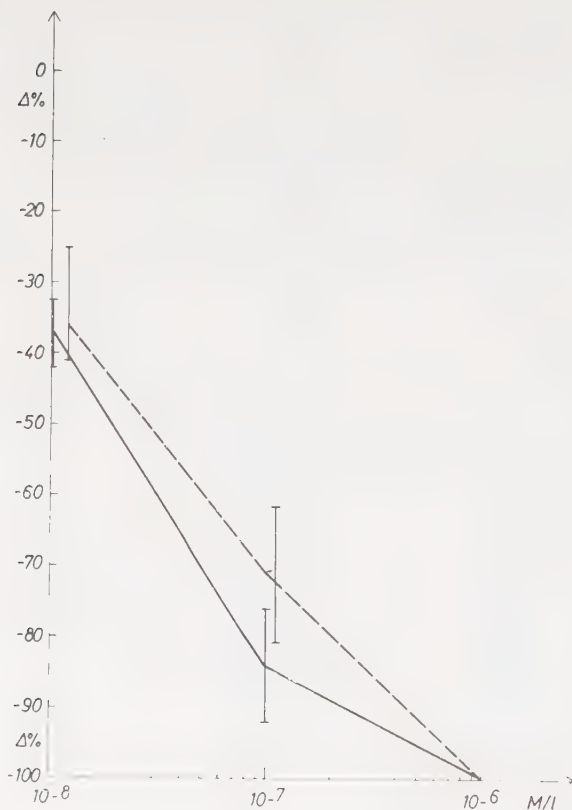


Abb. 4:

Wirkung von Adrenalin auf Frequenz und Amplitude von Uterusstreifen der mit Östrogen vorbehandelten kastrierten Tiere (Gruppe A).

Ordinate: Änderung von Amplitude und Frequenz in Prozent des Ausgangswertes (Δ %)

Abzisse: Konzentration des Adrenalins

———— Amplitude
----- Frequenz

2. Gruppe B:

(20 Versuche, mittleres Gewicht: 203,00 g)

Die Dämpfung der Amplitude verläuft in der graphischen Darstellung annähernd S-förmig und ist stärker ausgeprägt als bei Gruppe A. Adrenalin wirkte in dieser Gruppe teils hemmend, teils erregend auf die Frequenz.

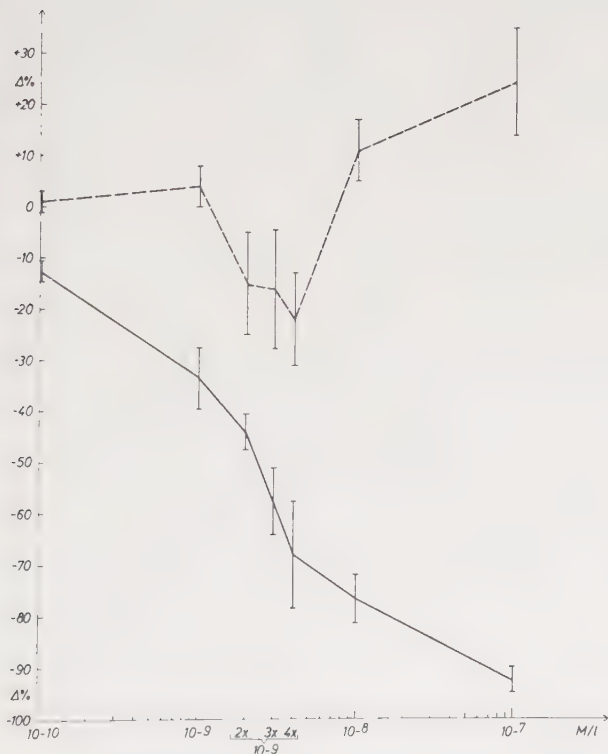


Abb. 5:

Wirkung von Adrenalin auf Frequenz und Amplitude von Uterusstreifen der mit Östrogen und Gestagen vorbehandelten kastrierten Tiere (Gruppe B).

Ordinate: Änderung von Amplitude und Frequenz in Prozent des Ausgangswertes (Δ %)

Abzisse: Konzentration des Adrenalins

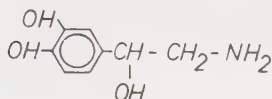
———— Amplitude
----- Frequenz

Zusammenfassung:

- Grundtonus	:	Abnahme	
- Wirkungseintritt	:	sehr schnell, wenige Sekunden	
- Wirkungsstärke	:	Gruppe A	Gruppe B
- niedrigste zugegebene Konzentration	:	10^{-8}	10^{-10}
- Wirkungsart	:	Hemmung	

Bei beiden Gruppen stärkere Hemmung der Amplitude als der Frequenz. Bei Gruppe B keine eindeutige Wirkung auf die Frequenz.

b) Noradrenalin



1. Gruppe A

(10 Versuche, mittleres Gewicht: 244,17 g)

Noradrenalin hemmte die Frequenz stark und unterdrückte sie bei 10^{-5} völlig. Die Amplitude wurde nur mäßig gedämpft. Der Wert der Amplitude bei 10^{-5} ergab scheinbar ebenfalls eine völlige Dämpfung, ist aber durch die Frequenzabnahme bedingt und wurde deshalb in der Graphik nicht dargestellt.

(siehe Abb. 6)

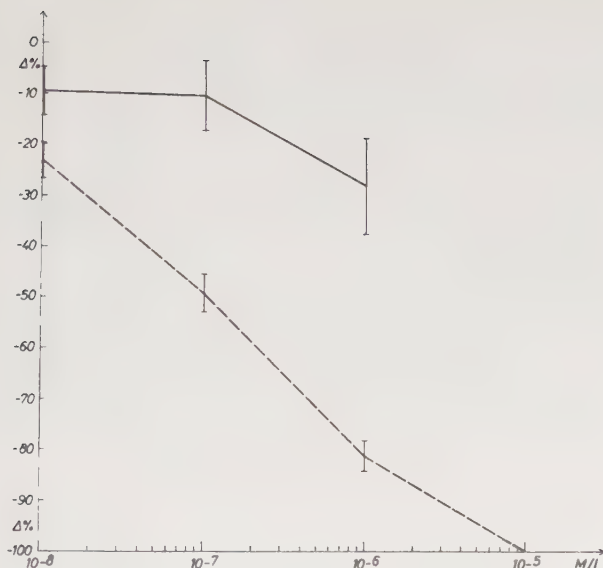


Abb. 6: Noradrenalinwirkung, Gruppe A
(Zeichenerklärung siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(16 Versuche, mittleres Gewicht: 210,00 g)

Noradrenalin hemmte auch in dieser Gruppe. Im Gegensatz zu Gruppe A, die nur mit Östrogen vorbehandelt worden war, nahm die Amplitude stark ab, während die Frequenz relativ unbeeinflusst blieb. Bei 10^{-5} wurden die Kontraktionen völlig unterdrückt. Der Frequenzwert von 10^{-5} wurde in der Abbildung nicht dargestellt (vergleiche Gruppe A).

(siehe Abb. 7)

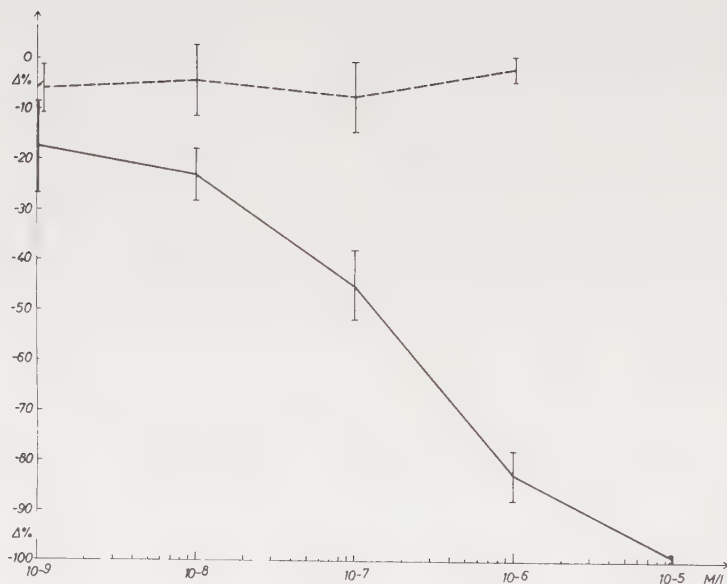


Abb. 7: Noradrenalinwirkung, Gruppe B
(Zeichenerklärung siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

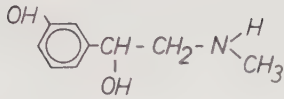
- Grundtonus : Abnahme
- Wirkungseintritt : schnell, jedoch etwas langsamer als bei Adrenalin
- Wirkungsstärke : Gruppe A $\approx$ Gruppe B
- niedrigste zugegebene Konzentration : 10^{-8} $\downarrow$ 10^{-9}
- Wirkungsart : Hemmung

Bei Gruppe A stärkere Hemmung der Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude.

Bei Gruppe B keine eindeutige Wirkung auf die Frequenz.

a) Phenylephrin



1. Gruppe A

(11 Versuche, mittleres Gewicht: 203,75 g)

Phenylephrin hemmte die Amplitude leicht und die Frequenz mäßig. Auch hier sah man unmittelbar nach Zugabe der einzelnen Phenylephrinverdünnungen eine kurz andauernde totale Hemmung, die nach wenigen Minuten in die, später ausgewertete, gedämpfte Aktivität überging.

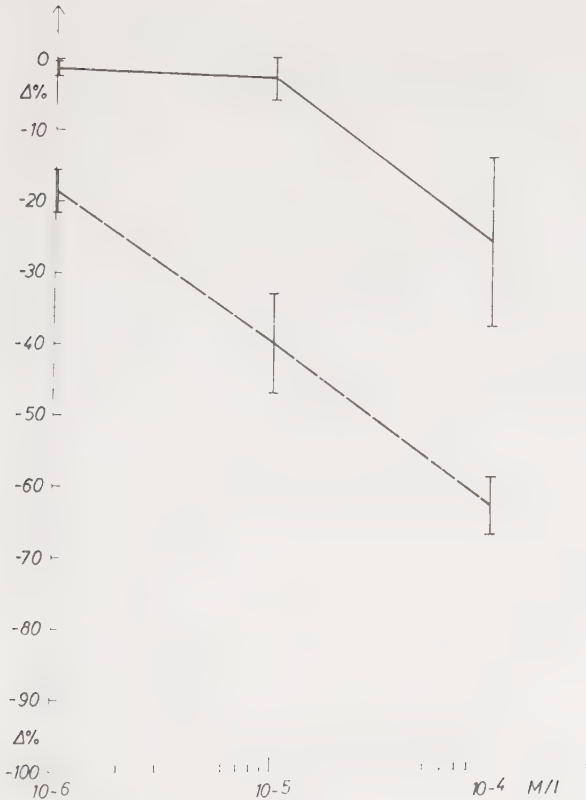


Abb. 8

Phenylephrin-
wirkung,
Gruppe A

(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(9 Versuche, mittleres Gewicht: 213,75 g)

In dieser Versuchsreihe nahm die Amplitude stark ab, die Frequenz dagegen blieb relativ unbeeinflusst. Die Hemmung war ausgeprägter als bei Gruppe A.

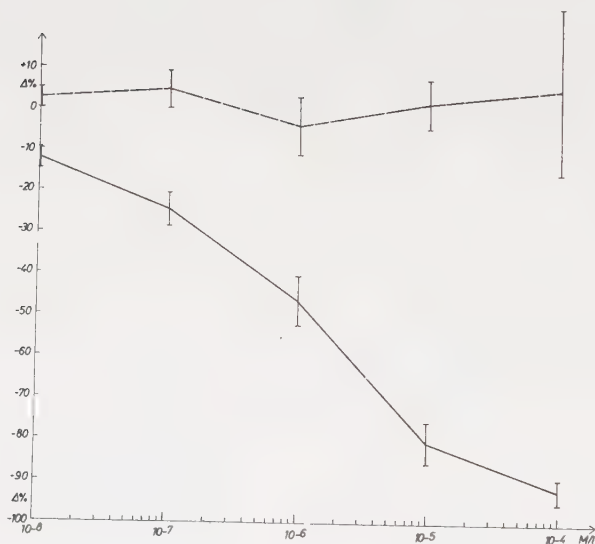


Abb. 9: Phenylephrinwirkung, Gruppe B
(Zeichenerklärung siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- Grundtonus	:	Abnahme
- Wirkungseintritt	:	schnell (ähnlich Noradrenalin)
- Wirkungsstärke	:	Gruppe A < Gruppe B
- niedrigste zugegebene Konzentration	:	10^{-6} 10^{-8}
- Wirkungsart	:	Hemmung

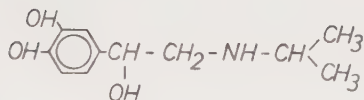
Bei Gruppe A stärkere Hemmung der Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude.

Bei Gruppe B keine eindeutige Wirkung auf die Frequenz.

Starke Ähnlichkeit mit der Wirkung von Noradrenalin!

d) Isoprenalin



Isoprenalin wirkte in unseren Versuchen mit Abstand am stärksten. Leider bereitete es uns, trotz der Stabilisierung durch Ascorbinsäure, auf Grund seiner schlechten Haltbarkeit große Schwierigkeiten. Wir versuchten dieses Problem zu lösen, indem wir vor jeder Zugabe des Pharmakons die entsprechende Konzentration frisch ansetzten.

1. Gruppe A

(7 Versuche, mittleres Gewicht: 215,00 g)

Schon in geringer Konzentration hemmte Isoprenalin Amplitude und Frequenz stark. Bei 10^{-12} dominierte die Frequenzdämpfung, bei 10^{-11} und 10^{-10} hemmte Isoprenalin Frequenz und Amplitude gleich stark und bei 10^{-9} überwog die Hemmung der Amplitude.

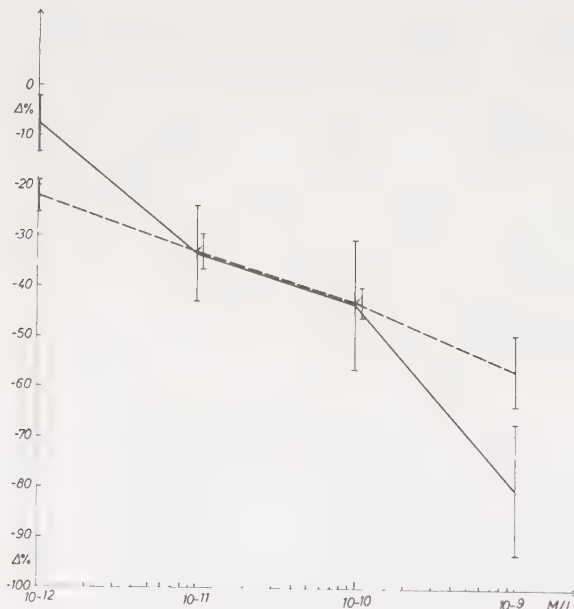


Abb. 10: Isoprenalinwirkung, Gruppe A

(Zeichenerklärung siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(11 Versuche, mittleres Gewicht: 188,33 g)

Bei leicht erhöhter Frequenz wurde die Amplitude der Spontanaktionen sehr stark gehemmt. Schon bei 10^{-13} hemmte Isoprenalin die Amplitude um ca. 42 %.

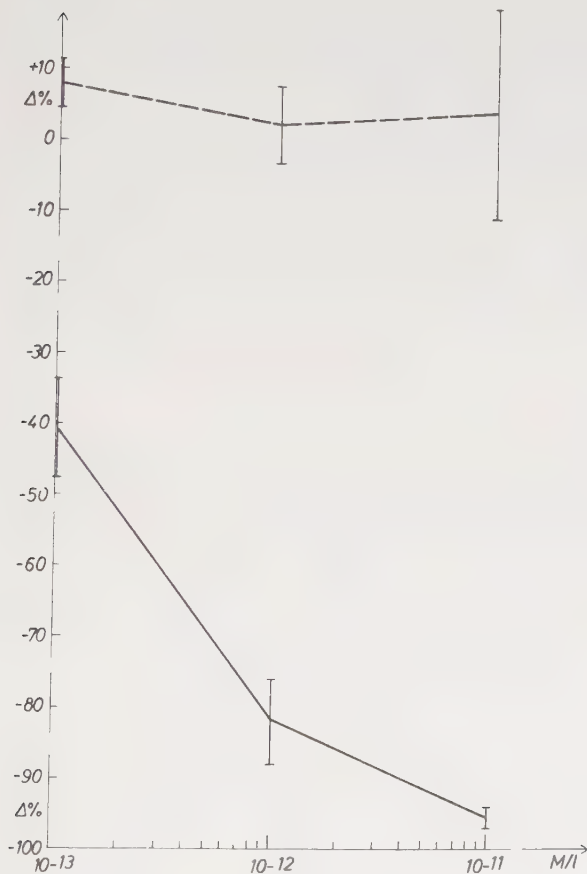


Abb. 11:

Isoprenalin-
wirkung,
Gruppe B

(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

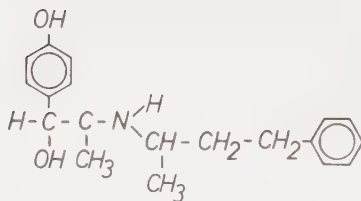
- Grundtonus	:	Abnahme
- Wirkungseintritt	:	schlagartig, noch während des Pipettierens
- Wirkungsstärke	:	Gruppe A $\leq$ Gruppe B
- niedrigste zugegebene Konzentration	:	10^{-12} $\downarrow$ 10^{-13}
- Wirkungsart	:	Hemmung

Bei Gruppe A - konzentrationsabhängig - stärkere
Hemmung von Amplitude oder Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude.

Bei Gruppe B leichte Frequenzsteigerung.

e) Buphenin



1. Gruppe A

(7 Versuche, mittleres Gewicht: 235,00 g)

Frequenz und Amplitude wurden bei einer Bupheninkonzentration von 10^{-6} , 10^{-5} und 10^{-4} mäßig gedämpft, die Frequenz etwas stärker als die Amplitude. Bei 10^{-4} zeigten die Muskelstreifen ihre gehemmte Aktivität nur zwei bis fünf Minuten lang. Anschließend wurden die Muskelaktionen völlig unterdrückt. In der graphischen Darstellung sind deshalb in diesem Bereich für phasischen Tonus und Frequenz je zwei Linien eingezeichnet. Die oberen geben die nur kurz andauernde gehemmte Aktion an, die unteren die anschließende völlige Unterdrückung der Kontraktionen. Bei 2×10^{-4} erfolgte dann wieder eine schwache Erregung, die bei steigender Konzentration endgültig gegen 0 ging. Diese Erregung bei 2×10^{-4} fand auch in zusätzlich durchgeführten Versuchen statt, denen am Anfang kein Oxytocin zugegeben worden war.

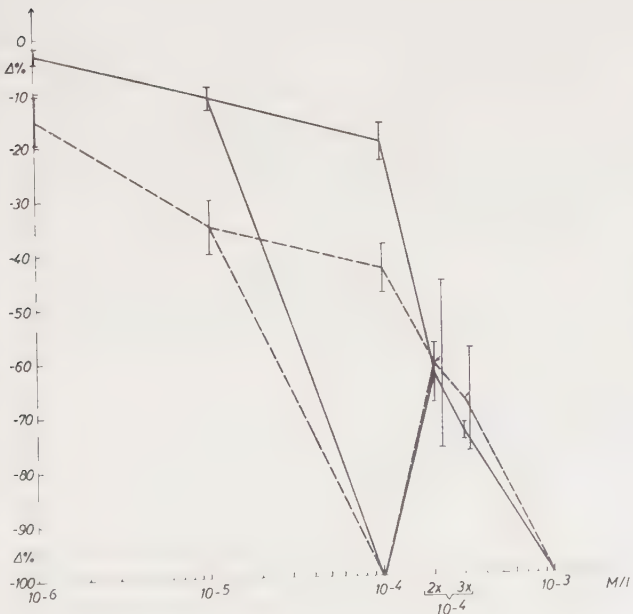


Abb. 12:
Buphenin-
wirkung,
Gruppe A
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(11 Versuche, mittleres Gewicht: 198,33 g)

Die Frequenz änderte sich nach einer initialen Steigerung während der einzelnen Versuche nur unbedeutend. Buphenin hemmte in niedrigen Dosen die Amplitude. Im Gegensatz zu Gruppe A konnte es aber die Kontraktionen nicht völlig unterdrücken. Die Erregung bei 10^{-4} war im Vergleich zu Gruppe A weniger stark ausgeprägt und nahm bei 2×10^{-4} wieder ab.

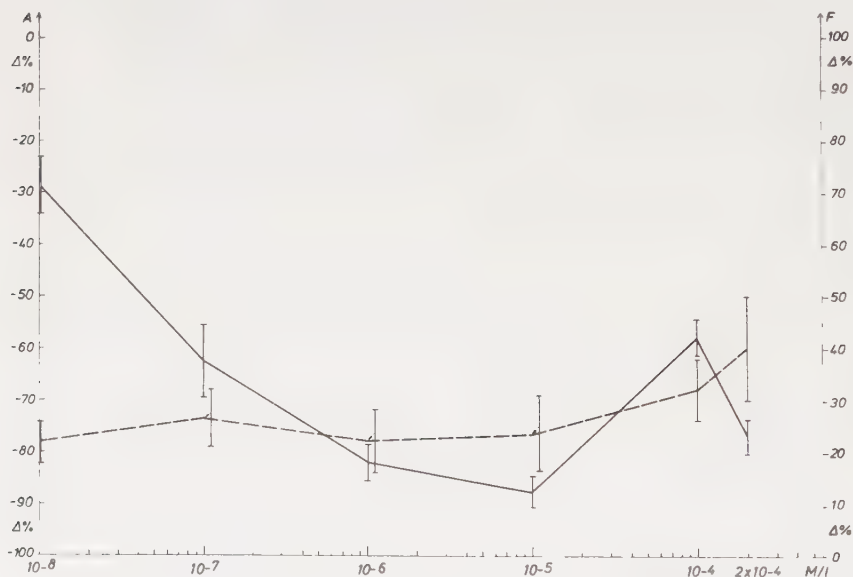


Abb. 13: Bupheninwirkung, Gruppe B

(Zeichenerklärung siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

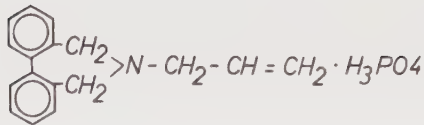
- Grundtonus : nur sehr geringfügige Abnahme
- Wirkungseintritt : Volle Wirkung nach ungefähr einer Minute
- Wirkungsstärke : Bei Gruppe B hemmte Buphenin bereits in niedrigeren Konzentrationen (10^{-8}) als bei Gruppe A (10^{-6}). Jedoch war die Wirkung bei Gruppe A deutlicher. Die kurz andauernde Erregung trat bei Gruppe B ebenfalls schon bei niedrigerer Konzentration (10^{-4}) auf als bei Gruppe A (2×10^{-4}).
- niedrigste zugegebene Konzentration : Gruppe A $\rightarrow 10^{-6}$
: Gruppe B $\rightarrow 10^{-8}$
- Wirkungsart : Hemmung in niedrigen und hohen Dosen, Erregung in mittleren.

Gruppe A: Hemmung bei 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4})
Erregung bei 2×10^{-4}) von Amplitude
Hemmung bei 3×10^{-4}) und Frequenz
völlige Unterdrückung bei 10^{-3}

Gruppe B: Hemmung bei 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5})
Erregung bei 10^{-4}) der
Hemmung bei 2×10^{-4}) Amplitude
Die Frequenz wurde geringfügig gesteigert.

II. Sympatholytika =====

a) Azapetin



1. Gruppe A

(7 Versuche, mittleres Gewicht: 217,50 g)

Unter der Wirkung von Azapetin waren die Mittelwerte der Amplituden nicht einheitlich. Die Frequenz nahm bei niederen Konzentrationen geringfügig, bei höheren Konzentrationen sehr stark ab. Wir fanden ein völlig anderes Bild als bei den bereits beschriebenen Pharmaka, die ebenfalls die Frequenz verminderten. Bei den bereits erwähnten Versuchen wurde die Frequenz dadurch verlangsamt, daß die einzelnen Aktionen gleich breit blieben und sich der Abstand zwischen ihnen vergrößerte. Bei Azapetin blieb der Abstand zwischen den einzelnen Kontraktionen gleich, diese dauerten aber immer länger an. Auf dem Schreibstreifen nahm die Breite der Einzelaktionen zu. Bei 10^{-4} fand dann der Übergang zur Dauerkontraktion statt, die jedoch nur kurze Zeit parallel zur Grundlinie lief und sich dann langsam senkte. Vergleichende Versuche ohne Oxytocin zeigten einen eindeutig erregenden Effekt, der bei 10^{-6} begann. Konzentrationen von 10^{-5} und 10^{-4} erzielten ähnliche Ergebnisse wie oben beschrieben.

(siehe Abb. 14)

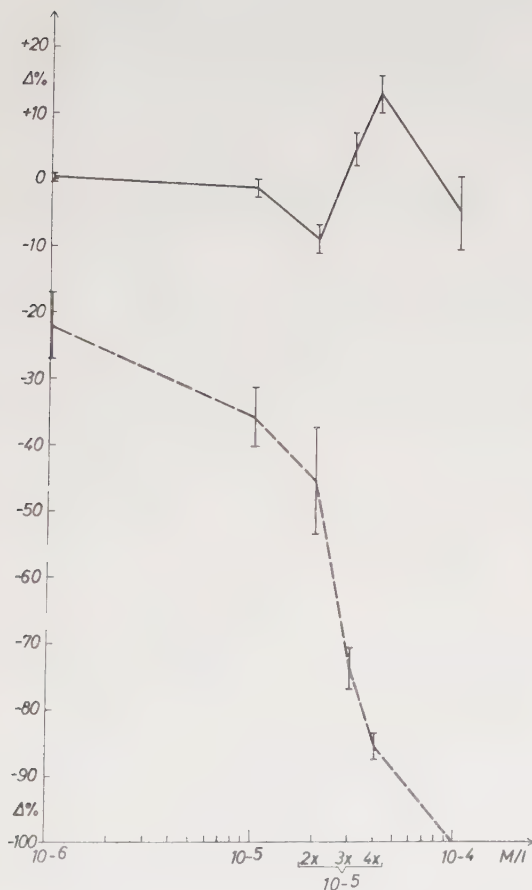


Abb. 14:
Azapetin-
wirkung,
Gruppe A
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(9 Versuche, mittleres Gewicht: 197,67 g)

Azapetin bewirkte eine mäßige Steigerung der Amplituden-
höhe und eine starke Dämpfung der Frequenz, die auch in
dieser Gruppe bei 10^{-4} in eine Dauerkontraktion überging.
Das Kurvenbild (breite Einzelaktionen) glich dem der
Gruppe A.

(siehe Abb. 15)

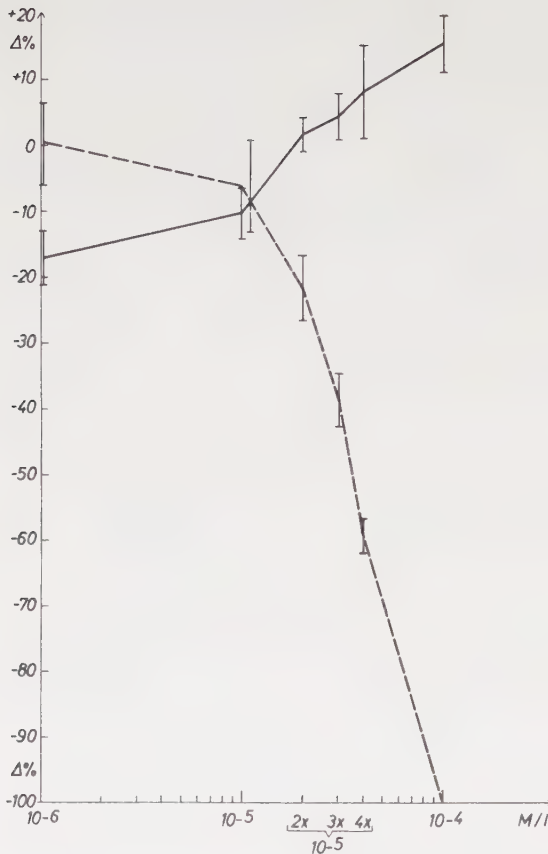


Abb. 15:
Azapetin-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

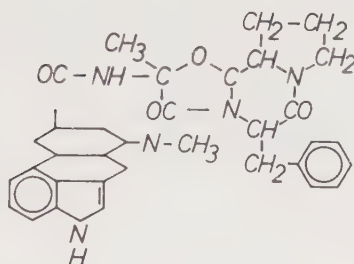
- | | |
|--|------------------------------------|
| - Grundtonus | : Anstieg! |
| - Wirkungseintritt | : volle Wirkung nach ca. 30 sec. |
| - Wirkungsstärke | : Gruppe A $\approx$ Gruppe B |
| - niedrigste zugegebene
Konzentration | : 10^{-6} $\downarrow$ 10^{-6} |
| - Wirkungsart | : Erregung |

Bei beiden Gruppen starke Hemmung der Frequenz bei verlängerter Dauer der einzelnen Kontraktionen (Dauerkontraktion bei 10^{-4}).

Bei Gruppe A keine eindeutige Wirkung auf die Amplitude.

Bei Gruppe B Anstieg der Amplitudenhöhe.

b) Dihydroergotamin (DHE)



Wir mußten DHE mit physiologischer (0,9 %) Kochsalzlösung verdünnen, da es in Tyrode ausflockte.

1. Gruppe A

(9 Versuche, mittleres Gewicht: 201,25 g)

DHE steigerte die Amplitude nur geringfügig (unter 10 %) und hemmte die Frequenz stark. Da die Frequenz bei 10^{-5} völlig unterdrückt wurde, gingen die Mittelwerte der Amplituden zwangsläufig auch gegen Null. Sie wurden deshalb nicht in die graphische Darstellung übernommen.

(siehe Abb. 16)

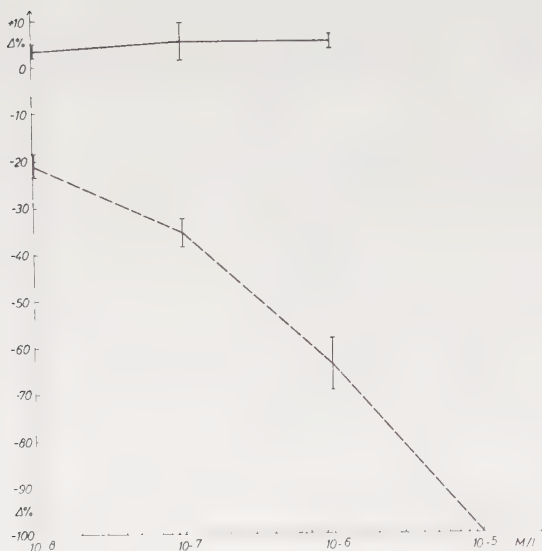


Abb. 16: DHE - Wirkung, Gruppe A
(Zeichenerklärung siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(12 Versuche, mittleres Gewicht: 195,00 g)

Dihydroergotamin hemmte in dieser Gruppe stark. Die Frequenz wurde nach einer initialen Steigerung ebenfalls gehemmt, jedoch nicht so ausgeprägt wie die Amplitude. Es ist bekannt, daß bei den halbsynthetischen, hydrierten Secalealkaloiden die uterusstimulierende Wirkung zugunsten der sympatholytischen in den Hintergrund tritt (vergleiche Goodman - Gilman). Trotzdem erfolgte in einem Versuch dieser Reihe bei 10^{-4} eine Anregung.

Dieser Effekt ließ sich aber nicht mehr wiederholen, weder bei 10^{-4} noch bei höheren Konzentrationen. Er wurde in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

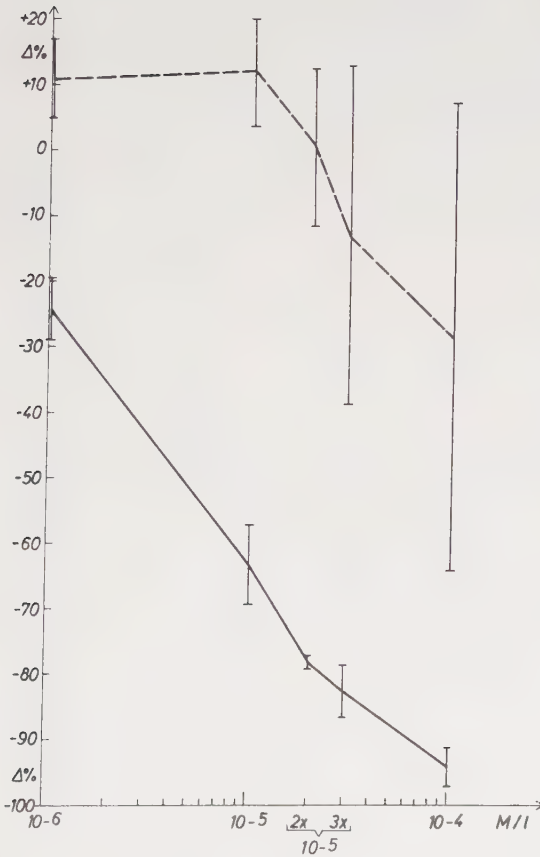


Abb. 17:
DHE - Wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

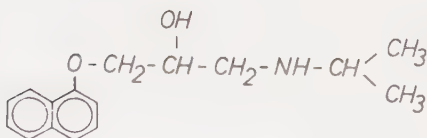
- | | | |
|--|---|---|
| - Grundtonus | : | Abnahme |
| - Wirkungseintritt | : | war nicht exakt zu erkennen,
volle Wirkung erst nach
einigen Minuten. |
| - Wirkungsstärke | : | Gruppe A $\bigtriangleright$ Gruppe B |
| - niedrigste zugegebene
Konzentration | : | 10^{-8} $\downarrow$ 10^{-6} |
| - Wirkungsart | : | Hemmung |

Bei Gruppe A stärkere Hemmung der Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude
(Ähnlichkeit mit der Wirkung von Noradrenalin und
Phenylephrin).

Bei Gruppe A geringfügige Steigerung der Amplituden-
werte (unter 10 %).

c) Propranolol



1. Gruppe A

(11 Versuche, mittleres Gewicht: 210,00 g)

Aus den Amplituden- und Frequenzwerten ergaben sich sehr ähnliche Kurven. Bereits bei 10^{-6} hemmte Propranolol die Aktivität des Uterusstreifens deutlich. Bei 3×10^{-5} bzw. 4×10^{-5} und bei 10^{-4} unterdrückte das Pharmakon die Kontraktionen völlig. Wieder erwarten zeigte sich bei einer Konzentration von 10^{-3} M/l eine schwach erregende Wirkung, die aber bei 2×10^{-3} wieder abklang.

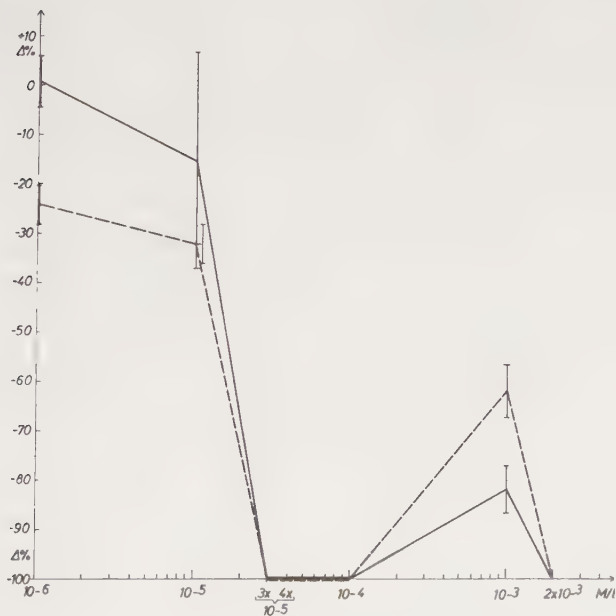


Abb. 18: Propranololwirkung, Gruppe A
(Zeichenerklärung siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(7 Versuche, mittleres Gewicht: 185,00 g)

In dieser Gruppe steigerte Propranolol die Frequenz gering. Die Amplitude wurde sehr stark gehemmt, besonders im Bereich von 10^{-4} und $n \times 10^{-4}$. Zu einer Erregung kam es bei den von uns verwendeten Konzentrationen nicht.

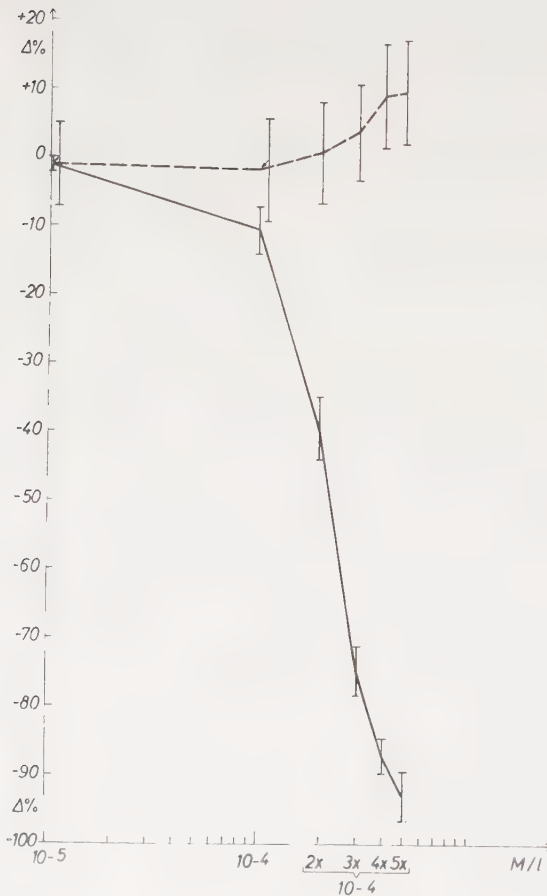


Abb. 19:

Propranolol-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- Grundtonus : Abnahme
- Wirkungseintritt : volle Wirkung nach ca. 30 sec.
- Wirkungsstärke : nicht vergleichbar, da völlig verschiedene Wirkungsart (siehe Abb. 18 und 19).
Bei Gruppe A früheres Eintreten der Wirkung (10^{-6}) als bei Gruppe B (10^{-5}).
- niedrigste zugegebene Konzentration : Gruppe A $\longrightarrow 10^{-6}$
Gruppe B $\longrightarrow 10^{-5}$
- Wirkungsart : verschiedene Wirkung bei den beiden Gruppen!

Gruppe A: -Hemmung bei 10^{-6} , 10^{-5} ;
überwiegende Frequenzhemmung;
-völlige Unterdrückung bei
3 x und 4 x 10^{-5} , 10^{-4} ;
-Erregung bei 10^{-3} ,
überwiegende Frequenzerregung;
-völlige Unterdrückung bei 2 x 10^{-3}

Gruppe B: starke Hemmung der Amplitude
geringe Frequenzsteigerung.

III. Kaliumionen

=====

1. Gruppe A

(8 Versuche, mittleres Gewicht: 215,00 g)

Die Frequenz steigerte sich im Laufe der einzelnen Versuche stark, die Amplitudenhöhe nahm ab. Bei 3×10^{-2} war die Höhe der einzelnen Kontraktionen nur noch sehr gering, die Kurve selbst überragte aber das Niveau der vorangegangenen Amplitudenspitzen, weil sich zugleich der Grundtonus stark erhöht hatte. Daraus resultieren die drei verschiedenen Werte für die Amplitude, die bei 3×10^{-2} in der Graphik erscheinen. Der obere Punkt errechnete sich aus Amplitudenhöhe und Grundtonussteigerung, der mittlere aus der Grundtonussteigerung allein. Der untere Wert gibt die reine Amplitudenhöhe an, ohne Berücksichtigung des veränderten Grundtonus.

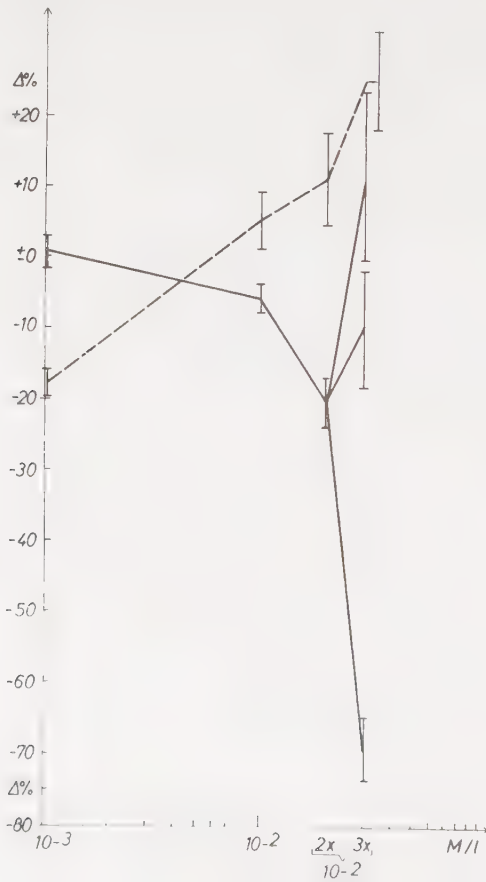


Abb. 20:

Kaliumionen-
wirkung,
Gruppe A

(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(8 Versuche, mittleres Gewicht: 217,50 g)

Kaliumionen steigerten in dieser Gruppe Frequenz und Amplitude. Die Einzelkontraktionen gingen bei einer Konzentration von 4×10^{-2} M/l in eine Dauerkontraktion über. Deshalb ist bei 4×10^{-2} M/l in der Abbildung für die Frequenz kein Wert mehr eingetragen.

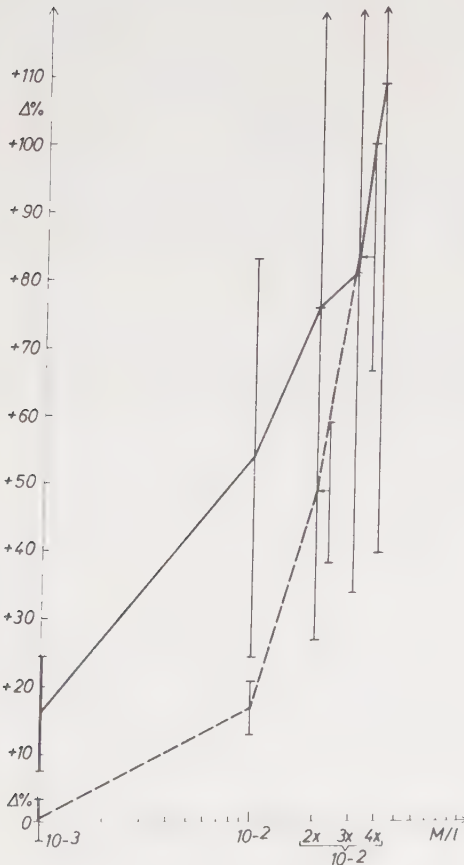


Abb. 21:
Kaliumionen-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- Grundtonus : blieb während der Versuche in etwa gleich oder stieg unbedeutend an.
Starke Erhöhung in der Schlußetappe.
- Wirkungseintritt : schnell, volle Wirkung nach wenigen Sekunden
- Wirkungsstärke : Gruppe A $\approx$ Gruppe B
starke Wirkung erst ab 10^{-2}
- niedrigste zugegebene Konzentration : bei beiden Gruppen 10^{-3}
- Wirkungsart : Erregung

Bei Gruppe A Frequenzzunahme und Amplitudenabnahme.
Bei Gruppe B Zunahme von Frequenz und Amplitude,
wobei die Steigerung der Amplitude dominierte.

IV. Aktivatoren und Hemmer der Adenylzyklase

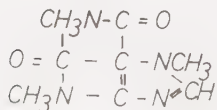
=====

und Phosphodiesterase

=====

a) Methylxantine

Wir verwendeten aus dieser Gruppe das Coffein.



1. Gruppe A

(9 Versuche, mittleres Gewicht: 216,67 g)

Die zugegebenen Konzentrationen lagen zwischen 10^{-5} und 2×10^{-3} . Frequenz und Amplitude nahmen ab, die Frequenz stärker als die Amplitude.

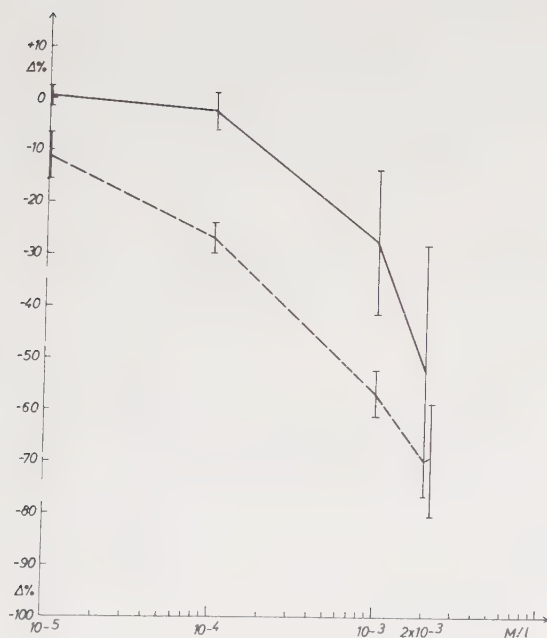


Abb. 22: Coffeinwirkung, Gruppe A

(Zeichenerklärung siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(8 Versuche, mittleres Gewicht: 197,50 g)

Bei gleichen Konzentrationen des getesteten Mittels nahmen Amplitude und Frequenz ebenfalls ab, aber hier die Amplitude stärker als die Frequenz.

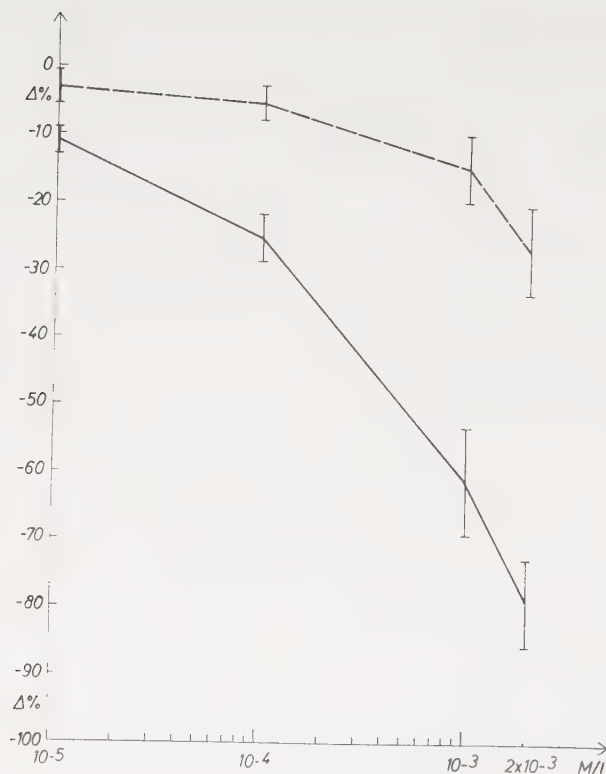


Abb. 23:
Coffein-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- | | | |
|--|---|--|
| - Grundtonus | : | Abnahme |
| - Wirkungseintritt | : | schnell, volle Wirkung
nach wenigen Sekunden erreicht |
| - Wirkungsstärke | : | Gruppe A $\approx$ Gruppe B |
| - niedrigste zugegebene
Konzentration | : | bei beiden Gruppen 10^{-5} |
| - Wirkungsart | : | Hemmung |

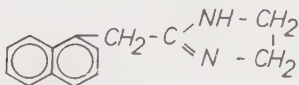
Bei Gruppe A stärkere Hemmung der Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude.

(Ähnlichkeit mit der Wirkung von Noradrenalin,
Phenylephrin und DHE).

b) Imidazole

Wir testeten Naphazolin.



1. Gruppe A

(8 Versuche, mittleres Gewicht: 221,67 g)

Die Frequenz wurde sehr stark gedämpft, was zu einem Teil auch durch eine geringe Verbreitung der Einzelkontraktionen zustande kam. Der Mittelwert der Amplitude stieg an.

(siehe Abb. 24)

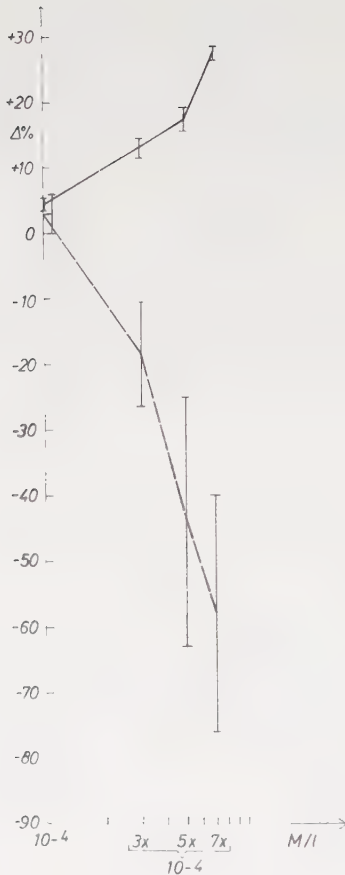


Abb. 24:
Naphazolin-
wirkung,
Gruppe A
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(9 Versuche, mittleres Gewicht: 201,67 g)

Naphazolin wurde in denselben Konzentrationen wie bei Gruppe A zugegeben. Es hemmte die Frequenz deutlich, wenn auch nicht so stark wie bei Gruppe A. Im Gegensatz zu den nur mit Östrogen vorbehandelten Tieren hemmte es auch die Amplitude.

(siehe Abb. 25)

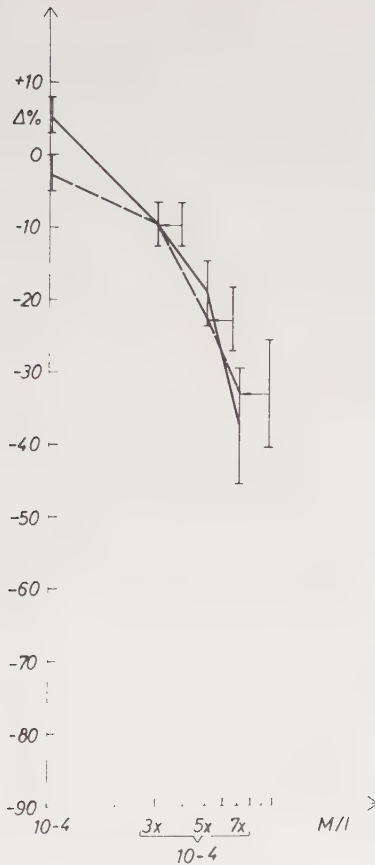


Abb. 25:
Naphazolin-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- | | |
|--------------------|---|
| - Grundtonus | : veränderte sich nicht |
| - Wirkungseintritt | : volle Wirkung nach 15 - 20 sec. |
| - Wirkungsstärke | : nicht vergleichbar, da verschiedene Wirkungsart; jedoch gleiche Konzentrationen in beiden Gruppen |

- niedrigste zugegebene
Konzentration : 10^{-4} bei beiden Gruppen
- Wirkungsart : Hemmung (unterschiedliche
Wirkung bei A und B)

Bei Gruppe A Anstieg der Amplitude und starke
Frequenzabnahme.

Bei Gruppe B Hemmung von Frequenz und Amplitude,
wobei (Ausnahme: 10^{-7}) die Frequenz
geringfügig stärker abnahm.

c) Insulin

Das blutzuckersenkende Pankreashormon Insulin ist ein Polypeptid. Die Strukturformel ist in vielen Werken nachzulesen (z.B. M. Tausk, Pharmakologie der Hormone). Insulin war unter den getesteten Pharmaka das einzige, das starken Schaum bildete.

1. Gruppe A

(10 Versuche, mittleres Gewicht: 235,50 g)

Bei den nur mit Östrogen vorbehandelten Tieren erwies sich Insulin als bereits in geringeren Dosen wirksam wie bei Gruppe B. Bei 3,65 I.E./ml (= 80 I.E./Bad) war die Frequenz völlig gehemmt. Die Amplitudenhöhe sank nur geringfügig.

(siehe Abb. 26)

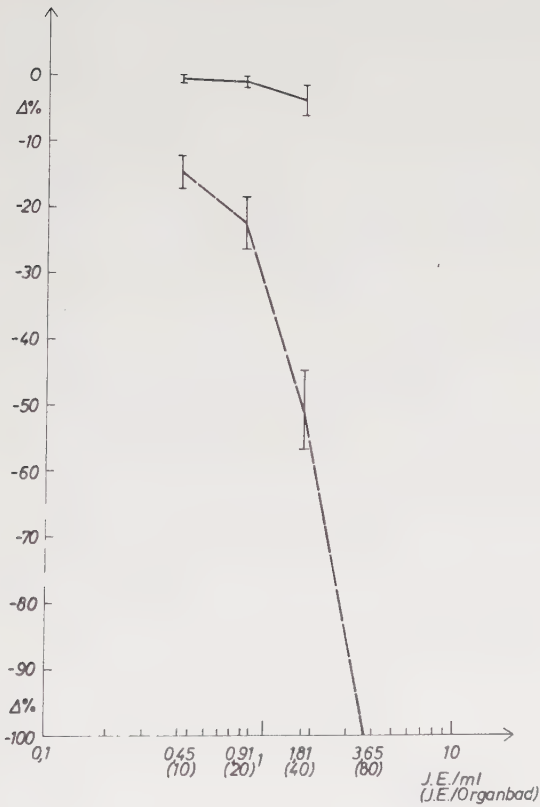


Abb. 26:
Insulin-
wirkung,
Gruppe A
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 4)

2. Gruppe B

(12 Versuche, mittleres Gewicht: 208,33 g)

Beide Werte nahmen ab, die Amplitudenhöhe stärker als die Frequenz. Um eine gut sichtbare Wirkung zu erzielen, mußte mit wesentlich höheren Dosen als bei Gruppe A gearbeitet werden.

(siehe Abb. 27)

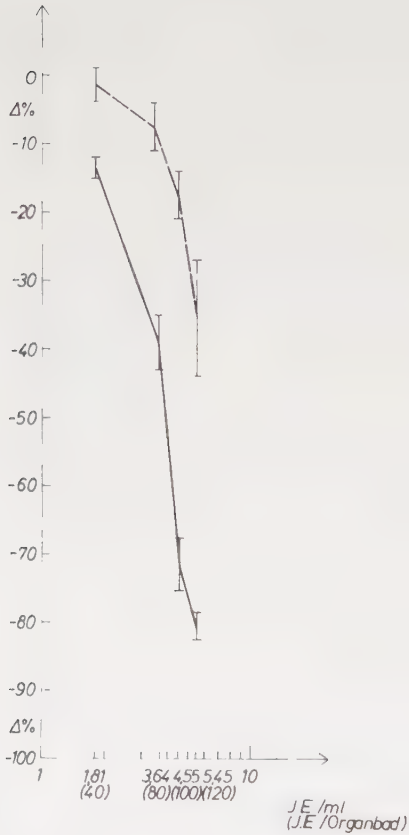


Abb. 27:
Insulin-
wirkung,
Gruppe B
(Zeichen-
erklärung
siehe Abb. 5)

Zusammenfassung:

- | | |
|--|---|
| - Grundtonus | : Abnahme |
| - Wirkungseintritt | : langsam, volle Wirkung nach
ca. einer Minute |
| - Wirkungsstärke | : Gruppe A > Gruppe B |
| - niedrigste zugegebene
Konzentration | : 0,45 I.E./ml 1,81 I.E./ml |
| - Wirkungsart | : Hemmung |

Bei Gruppe A stärkere Hemmung der Frequenz.

Bei Gruppe B stärkere Hemmung der Amplitude.

(Ähnlichkeit mit der Wirkung von Noradrenalin,
Phenylephrin, DHE und Coffein).

E) DISKUSSION

Die Autoren früherer Arbeiten mit ähnlichen Themen (vergleiche: Miller 1967) hatten die Versuche hauptsächlich mit Sympathomimetika durchgeführt. Ihre Ergebnisse hatten gezeigt, daß der Rattenuterus, was das Rezeptorenmuster betrifft, eine Sonderstellung einnimmt. Diese Tatsache wurde durch unsere Versuche (mit einer größeren Anzahl von Testsubstanzen) bestätigt.

Weiterhin überraschte auch, daß die verschiedene hormonelle Vorbehandlung der beiden Gruppen von Versuchstieren die Wirkung der Pharmaka in fast allen Fällen nicht sonderlich beeinflusste, sondern sich meist nur quantitative Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B zeigten. Levy (1964) bestreitet die Beeinflussung der Rezeptoren durch Hormone sogar völlig. Auf einer früheren Arbeit (Levy und Tozzi, 1963) aufbauend, verwendete er später nur noch unvorbehandelte Ratten. Tothill (1967) hingegen kam zu dem Schluß, daß die Rezeptoren - abhängig von der hormonellen Vorbehandlung - sichtbar oder maskiert sein können.

Da die Uteri der Tiere, die nur mit Östrogen vorbehandelt worden waren, nicht spontan aktiv waren, mußte den Organbädern Oxytocin zugegeben werden. Oxytocin erregt die glatte Muskulatur und diese durch Oxytocin induzierte Aktivität entsteht auf dieselbe Weise wie die Spontanaktivität (Jung, 1957). Es ist bekannt, daß die Erregbarkeit einer Zelle mit sinkendem Ruhepotential steigt. Der spontanen beziehungsweise der durch Oxytocin hervorgerufenen Aktivität muß immer eine Depolarisation, wahrscheinlich auf Grund einer Steigerung der Membranpermeabilität für Kationen, vorausgegangen sein.

Wir sind deshalb der Meinung, daß die beiden Formen von Aktivität bei Gruppe A und B gleichzusetzen sind und daß man - trotz verschiedener Entstehungsweise - von gleichen Ausgangsbedingungen sprechen kann.

Man muß beim aktiven Uterus zwei Formen unterscheiden:

- phasische Aktivität 
- tonische Aktivität 

Die getesteten Pharmaka wirken auf beide Formen, jedoch verläuft diese Wirkung nicht immer parallel. In unseren Versuchen wurden sehr häufig auch Amplitude und Frequenz unterschiedlich beeinflusst (siehe Tabelle 1, Seite 57). Diese Beobachtungen ließen sogar den Schluß zu, daß verschiedene Rezeptortypen für die Wirkung auf phasische und tonische Aktivität verantwortlich sein könnten.

Östrogen-Gestagen-Gruppe

	Tonische Aktivität		Phasische Amplitude		Phasische Aktivität		Tonische Aktivität		Phasische Amplitude		Phasische Aktivität	
	erreg.	hemm.	erreg.	hemm.	erreg.	hemm.	erreg.	hemm.	erreg.	hemm.	erreg.	hemm.
Adrenalin		++		++		++		++		++		++
Noradrenalin		++		++		++		++		++		++
Phenylephrin		++		++		++		++		++		++
Isoprenalin		++		++		++		++		++		++
Buphenin		(+)		++		++		(+)		++		++
Azapetin	++			++		++		++		++		++
DHE		+		++		++		++		++		++
Propranolol		+		++		++		++		++		++
Kalium	++			++		++		++		++		++
Coffein		+		++		++		++		++		++
Naphazolin				++		++		++		++		++
Insulin		+		++		++		++		++		++

Tabelle 1: Wirkungen der zwölf getesteten Pharmaka auf die Spontanaktion des isolierten Rattenuterus. (Die angegebenen Zahlen geben die überschlagsweise ermittelte ED₅₀ an.)

Es erhebt sich nun die Frage, ob es möglich ist, auf Grund der in dieser Tabelle zusammengefaßten Befunde das Rezeptorenmuster des Rattenuterus eindeutig zu bestimmen.

I. Sympathomimetika

=====

Bei diesen Substanzen ist die Wirkung qualitativ gleich. Sie alle hemmten die Spontanaktivität in unseren Versuchen (Ausnahme: Buphenin). Das stimmt mit den Ergebnissen der meisten früheren Autoren überein.

Bei West (1947), Greef und Holtz (1951) und Rudzik und Miller (1962) rief Adrenalin am Rattenuterus in jedem Stadium des Östruszyklus eine Hemmung hervor. Nur bei Bonney und Ferguson (1950) erregte Adrenalin während des Östrus in einer größeren Anzahl der Versuche.

Noradrenalin galt lange als reines α - Sympathomimetikum. Zusätzlich wirkt es aber auch noch auf β - Rezeptoren (Ariens, 1967). Wie bei Brody und Diamond (1967) hemmte es auch bei uns immer die Spontanaktionen. Greef und Holtz allerdings beschrieben eine erregende Wirkung von Noradrenalin auf den Rattenuterus unmittelbar post partum.

Auch Phenylephrin, dessen geringe β - Rezeptoren stimulierende Komponente erst in den letzten Jahren erkannt wurde (Lee und Yoo 1964), dämpft die Kontraktionen der Uterusmuskulatur.

Isoprenalin (Isoproterenol) ist ein starker β - Rezeptorenerreger, praktisch ohne Beeinflussung der α - Rezeptoren. Die inhibitorische Wirkung auf den Rattenuterus ist vielfach beschrieben (Rudzik und Miller 1962, Levy und Tozzi 1963, Tothill 1967, Schild 1967). In unseren Versuchen war es die Substanz, die mit Abstand am stärksten wirkte.

Vergleicht man nun die in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen dieser vier Pharmaka, fällt auf, daß die Hemmung umso ausgeprägter ist, je größer die β - sympathomimetische Eigenschaft des Pharmakons ist. Jedoch hemmen auch Noradrenalin und Phenylephrin. Daraus folgt, daß die Kontraktionen des Rattenuterus auch durch geringste β - sympathomimetische Wirkungen gehemmt werden. Das könnte bedeuten, daß am Rattenuterus über α - und β - Rezeptoren eine Erschlaffung erfolgt oder, was nach den bisherigen Ergebnissen wahrscheinlicher ist, daß der Rattenuterus fast ausschließlich hemmende β - Rezeptoren enthält.

Aber bereits die mit Buphenin erzielten Ergebnisse passen nicht mehr zu diesen beiden Theorien. Das β - Sympathomimetikum Buphenin wird von Grün, Fleckenstein und Byon (1971) zu den neurotrophen Hemmstoffen der Uterusmotilität gezählt. Nach Hauschild, Seewald und Zorn (1973) steigt bei in vitro - Versuchen am menschlichen Uterus der Grundtonus bei gleichzeitiger Abnahme der Kontraktionsamplitude. Die Frequenz nimmt ebenfalls zu. Außerdem ergab sich in ihrer Arbeit kein Unterschied zwischen graviden und nicht graviden Uteri. Von Wiemers (1951) liegen Ergebnisse über die Bupheninwirkung am Rattenuterus vor. In niedrigen Konzentrationen senkt - so Wiemers - Buphenin den Tonus des nicht graviden Rattenuterus und hemmt die Spontankontraktionen. Außerdem förderten in dieser Arbeit Konzentrationen von 10^{-4} und 10^{-5} Hubhöhe und Frequenz der automatischen Kontraktionen und steigerten den Tonus. Auch in unseren Versuchen zeigte Buphenin eine Abhängigkeit der Wirkungsqualität von der Konzentration. Als Ursache dafür kommt unter Umständen eine zusätzliche α -blockierende Komponente (Ludwig und Wiemers 1951) in Frage. Da die Erregung durch Buphenin in 10^{-4} und 10^{-5} molarer Lösung jedoch bei den verschiedensten Organen auftritt, halten wir diese Erscheinung für eine typische Buphenineigenschaft, die ohne Beeinflussung der Rezeptoren zustande kommt.

II. Sympatholytika

=====

Die Wirkung der Sympatholytika läßt sich nicht mehr allein durch eine Beeinflussung von möglichen α - beziehungsweise β - Rezeptoren erklären.

Azapetin gehört zu den Dibenzazepinderivaten und ist nach Randall und Smith (1951) die am stärksten wirksame Substanz dieser Reihe. Es war (außer Kalium) in unseren Versuchen das einzige Pharmakon, das den Uterus, unabhängig von der hormonellen Vorbehandlung, erregte. Das ergaben auch die zusätzlich durchgeführten Versuche mit Tieren der Gruppe A, bei denen anfänglich kein Oxytocin zugegeben wurde. Die Ergebnisse unserer Versuche mit den Sympathomimetika hatten den Gedanken nahegelegt, daß der Rattenuterus nur durch eine Stimulation der β - Rezeptoren erschlafft wird und unter Umständen vorhandene α - Rezeptoren in den Hintergrund treten. Umso erstaunlicher ist es daher, daß gerade das α - Sympatholytikum Azapetin so stark erregte.

Die wichtigste Wirkung von Dihydroergotamin ist eine starke kompetitive Blockade der α - Rezeptoren. Außerdem blockiert DHE die β - Rezeptoren und wirkt auch noch α - stimulierend (Levy und Ahlquist 1961). Es wirkte in unseren Versuchen entgegengesetzt wie Azapetin.

Propranolol gilt als reiner β - Rezeptorenblocker ohne zusätzliche β - mimetische Eigenschaften, wie sie zum Beispiel das Dichlorisoproterenol besitzt. Hierbei ist zu bedenken, daß der Aufbau der Seitenkette für die Affinität zum Rezeptor verantwortlich ist (Saameli 1972). Propranolol weist die vollständige Seitenkette von Isoprenalin auf, nur um das Glied $O - CH_2$ verlängert.

Es war die einzige Substanz, die in den von uns verwendeten Konzentrationen bei Gruppe A und Gruppe B völlig verschieden wirkte. Überraschenderweise wirkte Propranolol bei Gruppe A ähnlich wie Buphenin und bei Gruppe B ähnlich wie die übrigen Sympathomimetika.

Geht man von der Theorie aus, daß die Erschlaffung des Rattenuterus nur über eine β - Rezeptorenerregung abläuft, so müßte man erwarten, daß Azapetin mehr oder weniger wirkungslos ist und Propranolol stark erregt. Da dies aber im völligen Widerspruch zu unseren Ergebnissen steht, drängt sich die Frage auf, ob nicht noch zusätzliche Wirkungsmechanismen mit hereinspielen. So könnte zum Beispiel die membranstabilisierende Wirkung des Propranolols von Bedeutung sein.

III. Kaliumionen

=====

Die Kaliumwirkung ist unabhängig von der Anwesenheit von α - oder β - Rezeptoren. Sie entsteht wie die Oxytocinwirkung über eine Depolarisation. Bei Erhöhung der extrazellulären $[K^+]$ Konzentration, erfolgt eine Senkung des Membranpotentials unter den Schwellenwert von -50 mV (N.N. München 1967). Diese erniedrigte Reizschwelle läßt Einzelzuckungen entstehen, die bei genügender Steigerung der $[K^+]$ Konzentration in eine Kontraktur übergehen.

IV. Aktivatoren und Hemmer der Adenylzyklase

und Phosphodiesterase

Aktivierung durch

β -adrenerge Substanzen:

- Isoprenalin
- Adrenalin
- Noradrenalin



Aktivierung durch:

- Insulin
- Imidazole



Hemmung durch

Methylxanthine:

- Coffein

Abb. 28: In der Arbeit verwendete Stoffe mit Einfluß auf Adenylzyklase und Phosphodiesterase

Die Umwandlung von ATP über das zyklische 3'5' AMP in 5' AMP ist von entscheidender Bedeutung für die β - sympathomimetische Wirkung. Substanzen, die diese Reaktion zum Beispiel dadurch beeinflussen, daß sie das Enzym Phosphodiesterase hemmen, bewirken eine An-

reicherung von zyklischem 3'5' AMP und müßten eine verstärkte β - sympathomimetische Wirkung, das heißt eine Erschlaffung zeigen. Umgekehrt müßten Aktivatoren der Phosphodiesterase eine verstärkte Umwandlung des zyklischen 3'5' AMP bewirken und somit erregen (Sutherland und Rall 1960).

Coffein als Phosphodiesterasehemmer verhinderte erwartungsgemäß die Umwandlung des zyklischen 3'5' AMP in 5' AMP. Die daraus resultierende Hemmung der Uterusaktivität war allerdings etwas schwächer als nach der Zugabe von Sympathomimetika. Das läßt sich dadurch erklären, daß spontan nur eine verhältnismäßig geringe Menge von zyklischem 3'5' AMP gebildet wird.

Naphazolin ist einerseits ein α - Sympathomimetikum aus der Gruppe der Imidazole, andererseits soll es die Phosphodiesterase aktivieren (Kukovetz und Pösch 1967) und müßte somit auf den Rattenuterus erregend wirken. In unseren Versuchen hemmte es aber. Eine gewisse excitatorische Komponente ist jedoch nicht auszuschließen, da die Amplitude bei Gruppe A um fast 30 % zunahm. Außerdem war das Verhalten des Grundtonus bemerkenswert. Am unbeeinflussten Organ nahm der Grundtonus immer um ein bestimmtes Maß ab. Die Sympathomimetika (außer Buphenin) senkten den Grundtonus noch mehr. Bei Buphenin senkte sich der Grundtonus nur wenig und bei Naphazolin blieb er in etwa in gleicher Höhe. Unserer Meinung nach kommt das einer leichten Steigerung gleich.

Insulin steigert ebenfalls die Wirkung der Phosphodiesterase und müßte erregend wirken. Es hemmte aber die Uteruskontraktionen und wir fanden keine Anhaltspunkte, die auf eine mögliche erregende Wirkung schließen ließen. Auch bei diesem Pharmakon muß man sich wieder die Frage stellen, inwieweit andere Mechanismen mit

beteiligt sind. Eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch Insulin wäre denkbar, zum Beispiel im Sinne einer mangelnden Bereitstellung von Glykogen.

Naphazolin und Insulin aktivieren beide die Phosphodiesterase und bilden somit eine größere Menge von 5' AMP. Daß sie in unseren Versuchen nicht erregten, könnte unter Umständen darauf zurückzuführen sein, daß das 5' AMP seinerseits einen direkten erschlaffenden Effekt auf die glatte Muskulatur hat.

Unseren Ergebnissen nach halten wir es für unwahrscheinlich, daß im Rattenuterus Rezeptoren vorhanden sind, die den α - und β - Rezeptoren in anderen Organen entsprechen. Wir glauben, wie auch Miller (1967), daß im Rattenuterus eine Sonderform des adrenergen Rezeptors vorliegt, der viele Eigenschaften des β - Rezeptors aufweist.

F) Z U S A M M E N F A S S U N G

Am isolierten Rattenuterus wurden zwölf Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Spontanaktivität in zweifacher Weise geprüft:

- Östrogendominanz der Versuchstiere (Gruppe A)
- Gestagendominanz der Versuchstiere (Gruppe B)

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Hemmung beider Testgruppen durch:

- Isoprenalin
- Adrenalin
- Noradrenalin
- Phenylephrin
- Dihydroergotamin
- Coffein
- Naphazolin
- Insulin

Die Hemmung war bei Gruppe A meist hervorgerufen durch eine primäre Frequenzdämpfung, bei Gruppe B durch eine Amplitudendämpfung.

Ausnahmen: Naphazolin Gruppe B (siehe S. 49)
 Isoprenalin) (siehe S. 27)
 Adrenalin) Gruppe A (siehe S. 19)

2. Erregung beider Testgruppen durch:

- Kaliumionen
- Azapetin

3. Konzentrationsabhängige Hemmung und Erregung beider Testgruppen durch:

- Buphenin

4. Unterschiedliche Wirkung auf beide Testgruppen:

- Propranolol

Gruppe A: excitatorische und inhibitorische
Wirkung (vergleiche 3.)

Gruppe B: Hemmung durch Amplitudendämpfung
(vergleiche 1.)

Durch die vorliegende Arbeit sollten zwei Fragen
geklärt werden:

1. Welche adrenergen Rezeptoren findet man im
Rattenuterus?
2. Werden sie durch weibliche Sexualhormone be-
einflußt?

ad 1. Wir glauben nicht, daß im Rattenuterus Rezep-
toren vorhanden sind, die den α - und β -
Rezeptoren in anderen Organen entsprechen.
Das Vorliegen einer Rezeptorensonderform mit
hauptsächlich β - Eigenschaften erscheint uns
wahrscheinlicher.

ad 2. Auf Grund der verschiedenen hormonellen Vorbe-
handlung zeigten sich bei den meisten Test-
präparaten Unterschiede in der Wirkungsstärke.
Propranolol bildete eine Ausnahme, indem es
bei Gruppe A und Gruppe B eine unterschiedliche
Wirkungsart aufwies.

7. Greef K. und Holtz P. Über die Uteruswirkung des Adrenalins und Arterenols. Ein Beitrag zum Problem der Uterusinnervation. Arch.int.Pharmacodyn., 88, 228 (1951)
8. Grün G., Fleckenstein A. und Byon K.J. Hemmung der Motilität isolierter Uterusstreifen aus gravidem und nicht gravidem menschlichem Myometrium durch Ca^{++} Antagonisten und Sympathomimetika. Drug Research, 21, 1585 (1971)
9. Hauschild R., Seewald H.-J. und Zorn C. Pharmakologische Beeinflussung der Aktivität des menschlichen Myometriums im in - vitro - Versuch. Zbl.Gynäk., 95, 225 (1973)
10. Hebeisen H.E. Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ und am isolierten Darm des Meerschweinchens. Dissertation München 1968
11. Jung H. Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins. Arch.f.Gynäkologie, 190, 194 (1957)
12. Kukovetz W.R. und Pösch G. The action of imidazole on the effects of methylxanthines and catecholamines on cardiac contraction and phosphorylase activity. J.Pharmacol.exp.Ther., 156, 514 (1967)

13. Lee W.C. und Yoo C.S. Mechanism of cardiac activities of sympathomimetic amines on isolated auricles of rabbits. Arch.int.Pharmacodyn., 151, 93 (1964)
14. Levy B. Alterations of adrenergic responses by N-Isopropyl-methoxamine. J.Pharmacol.exp.Ther., 146, 129 (1964)
15. Levy B. und Ahlquist R.P. Analysis of adrenergic blocking activity. J.Pharmacol., 133, 202 (1961)
16. Levy B. und Tozzi S. The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus. J.Pharmacol.exp.Ther., 142, 178 (1963)
17. Ludwig N. und Wiemers K. Über die adrenolytische Wirkung aralkylierter Adrenalin-Derivate an der Samenblase des Meerschweinchens. Arch.exp.Path.Pharmacol. 214, 55 (1951)
18. Miller J.W. Adrenergic receptors in the myometrium. Ann.N.Y.Acad.Sci., 139, 788 (1967)
19. N.N. Vorlesungen über allgemeine Physiologie. Physiologisches Institut der Universität München, München, November 1967

20. Plotz E.J. und Haller J. Methodik der Steroidtoxikologie. Thieme Verlag Stuttgart 1970
21. Randall L.O. und Smith Th.H. The adrenergic blocking action of some dibenzazepine derivatives. J.Pharm.and exp.Ther., 103, 10 (1951)
22. Reiser E. Beeinflussung der adrenergen Rezeptoren der Samenblasen des Meerschweinchens durch Aralkylamine, Azapetin und Propranolol. Dissertation München 1973
23. Romeis B. Mikroskopische Technik. R. Oldenburg Verlag, München-Wien 1968
24. Rudzik A.D. und Miller J.W. The mechanism of uterine inhibitory action of relaxin-containing ovarian extracts. J.Pharmacol.exp.Ther., 138, 82 (1962)
25. Saameli K. Die pharmakologische Charakterisierung β -sympathikolytischer Substanzen. Aus: Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer Stoffe. Herausgeber: H.J. Dengler, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972

26. Schild H.O. The action of isoprenaline in
the depolarized rat uterus.
Brit.J.Pharmakol.,
31, 758 (1967)
27. Schlemmer F. Dtsch. Arzneiprüfungsinstitut.
Tätigkeitsbericht für das
Jahr 1961. Pharmaz.Zeit.
40, 1301 (1962)
28. Schuster K.P. Wirkungsstärke und Wirkungsver-
luste spasmolytisch wirksamer
Arzneidrogen, galenischer Zube-
reitungen und Arzneifertigwaren,
geprüft am isolierten Darm des
Meerschweinchens und am Darm der
Katze in situ. Dissertation
München 1971
29. Sutherland E.W. The relation of adenosine - 3'5'-
und Rall T.W. phosphate and phosphorylase to
the actions of catecholamines
and other hormones.
Pharmac.Rev.,
12, 265 (1960)
30. Tausk M. Pharmakologie der Hormone.
Thieme Verlag Stuttgart 1970
31. Tothill A. Motor effect of adrenaline on
the rat uterus. Nature (London)
213, 1230 (1967)
32. West G.B. Quantitative studies of adrena-
line and noradrenaline.
J.Physiol.(London)
106, 418 (1947)

33. Wiemers K.

Über gefäßerweiternde Aralkyle
der Adrenalin-Benzedrin-Reihe.
Arch.exp.Path.Pharmacol.,
213, 335 (1951)

Die Versuche zu vorliegender Arbeit wurden im "Pharmakologischen Institut der Universität München" unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix in der Zeit von Januar bis Oktober 1973 durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Felix danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, sein reges Interesse und seine bereitwillige Hilfe bei allen aufgetretenen Schwierigkeiten.

Den Mitarbeiterinnen im Labor Felix - besonders Frau Förster - sei für ihre freundliche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche und ihren aufmunternden Zuspruch gedankt.

L E B E N S L A U F

Monika Obländer	geboren am 13. Oktober 1948 in München als einziges Kind des praktischen Arztes Dr. Rolf Obländer und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Jobst.
Schulbildung:	1954 - 1958 Volksschule an der Schleißheimer Straße 1958 - 1967 Willi-Graf-Gymnasium 21. Juli 1967 Reifeprüfung in München
Studium der Zahnmedizin an der Universität München:	WS 1967/68 - WS 1969/70 vorklinisches Studium 14. April 1970 Physikum SS 1970 - SS 1972 Klinisches Studium 14. Dezember 1972 Zahnmedizinisches Staatsexamen
Bestallung als Zahnärztin:	3. Januar 1973 in München
Dissertation:	Januar bis Oktober 1973 Durchführung des experimentellen Teils im Pharmakologischen Institut der Universität München unter Anleitung von Prof. Dr. W. Felix
Assistentenzeit:	seit 1. Februar 1974 als Ausbildungs- assistentin bei ZA R. Hudecek, München

